

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1406.020.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1406.020.html(2021-01-18))利拉鲁肽联合多烯磷脂酰胆碱对 NAFLD 患者血清
抗氧化及炎症因子水平的影响*王慧,王小翠,童强,张瑞[△]

(陆军军医大学第二附属医院内分泌科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 观察利拉鲁肽联合多烯磷脂酰胆碱胶囊对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者血清抗氧化及炎症反应指标水平的影响。**方法** 选择该院 2017 年 8 月至 2019 年 10 月门诊或住院治疗 NAFLD 患者 70 例,根据随机数字表法分为两组,各 35 例。对照组采用多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,观察组在对照组基础上加用利拉鲁肽注射液皮下注射治疗,两组疗程均为 12 周。检测两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)等血生化指标,同时计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),采用 ELISA 法检测两组患者治疗前后血清总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)等指标。**结果** 两组患者治疗前血生化指标(ALT、AST、GGT、TBIL)、抗氧化反应指标(T-AOC、SOD)、炎症反应指标(NO、MDA)及糖脂代谢指标(FBG、FINS、HOMA-IR、TC 及 TG)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者 ALT、AST、GGT、NO、MDA 水平均明显降低($P<0.05$),T-AOC、SOD 水平均明显升高($P<0.05$),TBIL 水平无明显变化($P>0.05$),且观察组 ALT、AST、GGT、NO、MDA 水平明显低于对照组($P<0.05$),T-AOC、SOD 水平明显高于对照组;观察组治疗后 FBG、HOMA-IR、TC 及 TG 水平较治疗前及对照组治疗后明显降低($P<0.05$)。**结论** 利拉鲁肽与多烯磷脂酰胆碱胶囊联合应用不但可降低 NAFLD 患者肝酶活性和调节糖脂代谢,还可增强抗氧化反应能力和缓解肝脏炎症反应。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;利拉鲁肽;多烯磷脂酰胆碱胶囊;抗氧化反应;炎症反应**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0234-04Effects of Liraglutide combined with polyene-phosphatidylcholine
capsules on levels of serum antioxidant and inflammatory
responses in NAFLD patients*WANG Hui, WANG Xiaocui, TONG Qiang, ZHANG Rui[△](Department of Endocrinology, the Second Hospital Affiliated to Army
Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of Liraglutide combined with polyene phosphatidylcholine capsules on serum antioxidant and inflammatory response indicators in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 70 patients with NAFLD in our hospital from August 2017 to October 2019 were randomly divided into two groups according to the random number table method, 35 cases in each group. The control group was treated with polyene phosphatidylcholine capsule, and the observation group was treated with Liraglutide injection subcutaneously on the basis of the control group. The course of treatment was 12 weeks in both groups. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBIL), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) were detected before and after treatment in the two groups, and at the same time, the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Serum total antioxidant capacity (T-AOC), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) before and after treatment in the two groups were detected by ELISA method. **Results** There was no statistically significant difference in serum

* 基金项目:院士牵头科技创新引导专项(cstc2017jcyj-yszxX0003);新桥医院临床科研课题(2016YLC33)。 作者简介:王慧(1984—),主治医师,博士,主要从事糖尿病与肿瘤、肥胖与非酒精性脂肪肝相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangrui-0926@qq.com。

biochemical indexes (ALT, AST, GGT, TBIL), antioxidant reaction indexes (T-AOC, SOD), inflammatory reaction indexes (NO, MDA) and glucose and lipid metabolism indexes (FBG, FINS, HOMA-IR, TC and TG) between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, ALT, AST, GGT, NO and MDA in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), the levels of T-AOC and SOD significantly increased ($P < 0.05$), while there was no significant change in TBIL ($P > 0.05$). Besides, the levels of ALT, AST, GGT, NO and MDA after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of T-AOC and SOD in the observation group were significantly higher than those in the control group. Levels of FBG, HOMA-IR, TC and TG in the observation group significantly decreased compared with pre-treatment and the control group post-treatment respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Liraglutide combined with polyene phosphatidylcholine capsules can not only reduce the activity of liver enzymes, regulate glucose and lipid metabolism in patients with NAFLD, but also enhance antioxidant capacity and alleviate liver inflammatory reaction.

[Key words] non-alcoholic fatty liver disease; liraglutide; polyene phosphatidylcholine; antioxidant response; inflammatory response

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种除外酒精性脂肪肝, 在肝脏影像学诊断或组织病理学检查表现为肝脏组织脂肪变性病理改变的肝脏疾病^[1-2]。近些年随着人们生活方式及日常饮食习惯的改变, 全球代谢综合征、肥胖人群的增多, NAFLD 发病率明显升高^[3]。目前临床尚无治疗 NAFLD 的特效药物, 仍以控制饮食、锻炼运动等减重方法为主, 但较多患者无法长时间坚持^[4]。近年来, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物如利拉鲁肽在治疗 NAFLD 方面受到越来越多的关注^[5-6], 但其对 NAFLD 患者血清抗氧化及炎症反应指标水平影响的相关报道较少。因此, 本研究拟通过多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗 NAFLD 的基础上加用利拉鲁肽, 随访观察 NAFLD 相关指标, 为其临床应用提供一定的试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院 2017 年 8 月至 2019 年 10 月门诊或住院治疗的 70 例 NAFLD 患者作为研究对象, 根据随机数字表法将患者分为两组。纳入标准: (1) 符合 NAFLD 的相关诊断标准^[7]; (2) 知晓研究内容并签署同意书; (3) 年龄大于 18 岁。排除标准: (1) 近期口服降糖及降血脂等药物治疗的患者; (2) 合并自身免疫性肝病、病毒性肝炎及其他肝脏疾病的患者; (3) 合并恶性肿瘤、凝血功能严重障碍的患者; (4) 处于妊娠期或哺乳期的妇女。对照组 35 例, 男 22 例, 女 13 例, 平均年龄为 (60.2 ± 5.7) 岁, 平均体重指数 (BMI) 为 (29.7 ± 1.5) kg/m^2 ; 观察组 35 例, 男 24 例, 女 11 例, 平均年龄为 (61.0 ± 6.1) 岁, 平均 BMI 为 (29.6 ± 1.4) kg/m^2 。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究方案已通过本院伦理委员会审核批准 (临床注册号: ChiCTR2000040689)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组受试者观察期间均不使用保肝类、降低氨基转移酶类或调脂类药物; 均给予统一的饮食指导及宣教。对照组患者均采用多烯磷脂酰胆碱胶囊 (北京赛诺菲制药有限公司生产, 国药准字: H20059010) 口服治疗, 每次 456 mg, 3 次/天。观察组在对照组基础上加用利拉鲁肽注射液 (丹麦诺和诺德公司生产, 国药准字: J20110026) 皮下注射, 每天 1 次, 每次药物治疗剂量为 0.6 mg, 连续注射 4 周后改为 1.2 mg 皮下注射, 每天 1 次, 连续注射 8 周。两组疗程均为 12 周。

1.2.2 观察指标

采用全自动生化仪检测两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、总胆红素 (TBIL)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FBG) 和空腹胰岛素 (FINS) 等血生化指标 (试剂盒购自北京中山生物技术有限公司), 同时计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。采用 ELISA 法检测两组患者治疗前后血清总抗氧化能力 (T-AOC)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 等指标 (试剂盒购自武汉博士德有限公司)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血生化指标比较

两组患者治疗前 ALT、AST、GGT 及 TBIL 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者 ALT、AST、GGT 水平均明显降低 ($P < 0.05$), TBIL 水平无明显变化 ($P > 0.05$), 且观察组治疗后 ALT、AST、GGT 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清抗氧化反应及炎症反应相关指标比较

两组患者治疗前抗氧化反应指标(T-AOC、SOD)及炎性反应指标(NO、MDA)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 T-AOC、SOD 水平明显升高($P < 0.05$),NO、MDA 水平明显降低($P < 0.05$),且观察组 T-AOC、SOD 水平明显高于对照组($P < 0.05$),NO、MDA 水平明显低于对照组

($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清糖脂代谢指标比较

两组患者治疗前 HOMA-IR、FBG、FINS、TC 及 TG 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后 HOMA-IR、FBG、TC 及 TG 水平较治疗前及对照组治疗后明显降低($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者治疗前后血生化指标比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(μ mol/L)
对照组	治疗前	117.12 \pm 21.57	138.90 \pm 27.81	193.83 \pm 28.94	19.78 \pm 3.39
	治疗后	80.03 \pm 15.34 ^a	98.61 \pm 17.75 ^a	137.56 \pm 19.73 ^a	18.53 \pm 2.87
观察组	治疗前	120.05 \pm 23.64	141.12 \pm 29.02	190.78 \pm 27.26	19.69 \pm 3.41
	治疗后	56.77 \pm 10.98 ^{ab}	65.29 \pm 12.54 ^{ab}	98.05 \pm 16.17 ^{ab}	18.37 \pm 2.72

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 2 两组患者治疗前后血清抗氧化反应及炎症反应相关指标比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	T-AOC(U/mL)	SOD(μ g/mL)	NO(mg/L)	MDA(ng/mL)
对照组	治疗前	18.16 \pm 1.52	44.72 \pm 5.67	27.07 \pm 2.92	15.74 \pm 1.56
	治疗后	25.24 \pm 3.19 ^a	63.01 \pm 6.95 ^a	20.22 \pm 2.06 ^a	12.19 \pm 1.25 ^a
观察组	治疗前	17.98 \pm 1.67	43.65 \pm 5.54	26.65 \pm 3.37	15.38 \pm 1.45
	治疗后	38.06 \pm 5.03 ^{ab}	88.87 \pm 11.48 ^{ab}	13.51 \pm 1.84 ^{ab}	8.72 \pm 1.08 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前后血清糖脂代谢指标比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	FBG(mmol/L)	FINS(uIU/mL)	HOMA-IR	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	治疗前	6.86 \pm 1.03	3.21 \pm 0.31	6.45 \pm 0.72	2.73 \pm 0.31	0.78 \pm 0.21
	治疗后	6.71 \pm 0.86	3.13 \pm 0.27	6.27 \pm 0.63	2.65 \pm 0.29	0.75 \pm 0.20
观察组	治疗前	6.92 \pm 1.06	3.23 \pm 0.31	6.56 \pm 0.85	2.75 \pm 0.36	0.79 \pm 0.24
	治疗后	6.05 \pm 0.71 ^{ab}	3.07 \pm 0.25	5.81 \pm 0.61 ^{ab}	2.21 \pm 0.21 ^{ab}	0.45 \pm 0.18 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

3 讨 论

目前关于 NAFLD 的发病机制主要为二次打击学说^[8],即脂肪在机体内大量积蓄从而严重干扰能量生理代谢过程及血糖水平平衡状态,导致 NAFLD 患者出现胰岛素抵抗现象,加重脂肪在肝脏组织内的积蓄。此外,胰岛素抵抗还可以促进脂肪组织的快速分解过程,使得胰岛素代偿性产生,诱导高胰岛素血症的发生,从而加重肝细胞内 TG 大量沉积,最终形成一种恶性循环过程^[9]。其中胰岛素抵抗及脂质过氧化反应均导致脂肪浸润肝脏组织,对肝细胞造成直接性损伤,由此出现的氧化应激及炎性反应对患者肝细胞形成二次打击作用^[10]。因此,有效减轻机体内氧化应激及炎性反应对缓解 NAFLD 患者肝脏病理损伤有着重要的意义^[11]。

多烯磷脂酰胆碱是从植物大豆中提纯的磷脂,其化学结构与内源性卵磷脂基本相同,可改善 ALT、AST、TG 等肝酶学指标水平,减轻肝脏脂质沉积;亦可通过与肝细胞膜结合而起到修复及促进肝细胞再生的作用^[12]。但是本研究结果显示,单一使用多烯磷

脂酰胆碱对 NAFLD 患者的肝酶学指标及脂代谢的改善作用有限。

GLP-1 是一种由小肠 L 细胞合成和分泌的氨基酸类激素,可明显促进胰岛素的分泌,还可抑制胰高糖素的分泌,同时减慢胃排空速度,起到抑制食欲及胃肠道蠕动的生物学功能,最终减少体重增加所致的各种不良结局^[13]。利拉鲁肽是一种 GLP-1 类似物,其不但可与下丘脑食欲中枢 GLP-1 受体相互结合,从而有效抑制食欲,还可与胃黏膜壁 GLP-1 受体相互结合,从而起到延缓胃排空速度,减少摄取总量和降低脂肪大量积蓄的风险性^[14]。此外,利拉鲁肽还可有效刺激机体内胰岛素的合成和分泌,明显抑制胰高糖素的合成和分泌^[15-16]。有研究发现,利拉鲁肽可明显改善 NAFLD 患者 HOMA-IR、肝酶学指标及糖脂代谢,且对减轻肝脏细胞脂肪变性损伤和降低活动评分也有较好的作用^[16-17]。本研究显示,观察组患者治疗后 ALT、AST、GGT 等肝酶学指标及 FBG、HOMA-IR、TC、TG 等糖脂代谢指标较对照组治疗后明显改善,与上述研究报道相符。近年来还有研究发

现,利拉鲁肽不但可通过降低体重和调节血糖水平阻止肝脏组织内脂肪的大量积蓄现象,从而减少 NAFLD 形成和降低发生肝功能异常的风险,而且还可通过激活活化肝细胞 GLP-1 受体而起到保护肝脏细胞的药理作用;分析机制可能与调节基因表达水平,明显改善胰岛素抵抗现象和糖脂生理代谢过程,抑制肝脏氧化应激及炎性反应密切相关^[18-19]。但目前尚缺少利拉鲁肽对 NAFLD 患者肝脏氧化应激及炎性反应作用的文献报道。本研究结果显示,观察组患者治疗后 T-AOC、SOD 等抗氧化反应指标水平较对照组明显升高,而 NO、MDA 等炎性反应指标水平较对照组明显降低,提示利拉鲁肽治疗 NAFLD 具有抗氧化应激和炎性反应的作用。

综上所述,利拉鲁肽联合多烯磷脂酰胆碱胶囊不但可以降低 NAFLD 患者肝酶活性和调节糖脂代谢,还可以增强抗氧化反应能力和缓解肝脏炎性反应。但由于利拉鲁肽上市时间较晚,本院用该药治疗的 NAFLD 病例数相对较少,故应继续扩大研究样本量。

参考文献

- [1] WJARNPREECHA K, PANJAWATANAN P, LE KUTHAI N, et al. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *Liver Int*, 2017, 37(6): 906-918.
- [2] XU G, HUANG K, ZHOU J. Hepatic AMP kinase as a potential target for treating nonalcoholic fatty liver disease: evidence from studies of natural products[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(8): 889-907.
- [3] GUO Z, LI M, HAN B, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(11): 1153-1162.
- [4] 朱婵艳, 周达, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(2): 81-84.
- [5] 刘丽, 张宇. 利拉鲁肽注射液对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者肝脏脂肪沉积的影响[J]. *肝脏*, 2018, 23(4): 338-340.
- [6] 李虹, 蒲诗云, 刘勤, 等. 利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪肝疗效的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(15): 2098-2101.
- [7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.
- [8] JUNG T W, KANG C, GOH J, et al. WISP1 promotes non-alcoholic fatty liver disease and skeletal muscle insulin resistance via TLR4/JNK signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 6077-6087.
- [9] TSUCHIDA T, LEE Y A, FUJIWARA N, et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 385-395.
- [10] OIKONOMOU D, GEORGIOPOULOS G, KATSI V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(9): 979-985.
- [11] 鲁晓岚. 非酒精性脂肪性肝病治疗突破的新视角[J]. *中国医刊*, 2017, 52(3): 4-7.
- [12] 姜兆金, 雷明君, 赵艳洪. 多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. *传染病信息*, 2007, 20(3): 176-177.
- [13] ARMSTRONG M J, HULL D, GUO K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 399-408.
- [14] SUZUKI D, TOYODA M, KIMURA M, et al. Effects of liraglutide, a human glucagon like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Intern Med*, 2013, 52(10): 1029-1034.
- [15] SMITS M M, TONNEIJCK L, MUSKIET M H A, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12): 2588-2593.
- [16] 姜峥嵘, 陈静. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(4): 400-403.
- [17] 张妍, 古东海, 王新文, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(14): 30-32.
- [18] PETIT J M, CERCUEIL J P, LOFFROY R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the lira-NAFLD study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2): 407-415.
- [19] 刘开渊. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病肝脂肪变的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(3): 195-198.